

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 64-083059

(43)Date of publication of application : 28.03.1989

(51)Int.Cl. C07C143/72  
 A61K 31/18  
 A61K 31/18  
 A61K 31/18  
 A61K 31/47  
 C07C139/00  
 C07D215/12  
 C07D215/18  
 C07D215/20  
 C07D215/36  
 C07D215/38

(21)Application number : 62-238916

(71)Applicant : ONO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 25.09.1987

(72)Inventor : OUCHIDA SHUICHI  
 TODA MASAOKI  
 MIYAMOTO TSUMORU

(54) GUANIDINE DERIVATIVE, ITS PRODUCTION AND MAILLARD REACTION INHIBITOR CONTAINING SAID DERIVATIVE AS ACTIVE COMPONENT

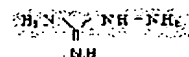
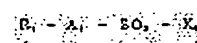
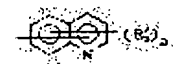
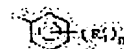
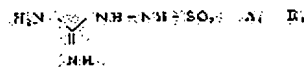
## (57)Abstract:

NEW MATERIAL: The compound of formula I [A1 is single bond, 1W4C alkylene or 2W4C alkenylene R1 is 1W12C alkyl, 4W7C cycloalkyl or group of formula IIWformula IV (R1' is H, halogen, NO2, phenoxy-1W6C alkyl, etc.; n is 1W3)] and its acid addition salt.

EXAMPLE: 1-Octanesulfonylaminoguanidine.

USE: Maillard reaction inhibitor. It is effective against complication of diabetes, e.g. coronary cardiac diseases, peripheral circulation disorder and cerebrovascular disorder.

PREPARATION: The compound of formula I can be produced by reacting a sulfonyl halide of formula V (X1 is halogen) with aminoguanidine of formula VI or its acid addition salt. The reaction is carried out by reacting the compound of formula V with the compound of formula VI in water or in a lower alkanol (e.g. methanol or ethanol) in the presence of an alkaline aqueous solution (e.g. Na2CO3 solution) at room temperature W 80° C.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the  
examiner's decision of rejection or application converted  
registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of  
rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of  
rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭64-83059

⑪ Int.Cl.<sup>4</sup>C 07 C 143/72  
A 61 K 31/18

識別記号

ABL  
ABN  
AED  
ADP

庁内整理番号

Z-7188-4H

⑬ 公開 昭和64年(1989)3月28日

31/47  
C 07 C 139/00  
C 07 D 215/12  
215/18  
215/20  
215/36  
215/388413-4C  
8413-4C  
8413-4C  
8413-4C  
8413-4C

審査請求 未請求 発明の数 3 (全 15 頁)

⑭ 発明の名称 グアニジン誘導体、それらの製造方法およびそれらを有効成分として含有するメイラード反応阻害剤

⑮ 特 願 昭62-238916

⑯ 出 願 昭62(1987)9月25日

⑰ 発 明 者 大 内 田 修 一 京都府京都市西京区大枝東新林町3丁目5番地19棟103号  
 ⑰ 発 明 者 戸 田 正 明 大阪府三島郡島本町東大寺3丁目16番12号  
 ⑰ 発 明 者 宮 本 積 京都府城陽市富野森山1丁目40番地  
 ⑰ 出 願 人 小野薬品工業株式会社 大阪府大阪市東区道修町2丁目14番地  
 ⑰ 代 理 人 弁理士 大家 邦久

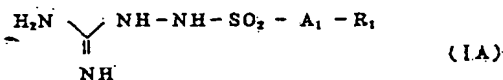
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

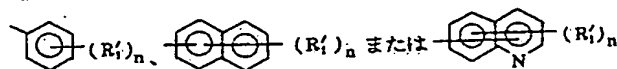
グアニジン誘導体、それらの製造方法およびそれらを有効成分として含有するメイラード反応阻害剤。

## 2. 特許請求の範囲

## 1) 一般式



[式中、A<sub>1</sub>は単結合、炭素数1～4個のアルキレンまたは炭素数2～4個のアルケニレン基であり、R<sub>1</sub>は炭素数1～12個のアルキル基、炭素数4～7個のシクロアルキル基、または一般式



(式中、R'<sub>1</sub>は水素、ハロゲン、ニトロ、フェノキシ、炭素数1～6個のアルキル、炭素数1～4個のアルコキシ、炭素数2～5個のアシルアミノ基

であり、nは1～3の整数を表わす。)で示される基を表わす。

ただし、-A<sub>1</sub>-R<sub>1</sub>で示される基のうちp-トリル基、p-アセチルアミノフェニル基およびp-ニトロフェニル基は除く。]

で示される化合物、またはそれらの酸付加塩。

2) R<sub>1</sub>が炭素数1～12個のアルキル基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

3) R<sub>1</sub>が炭素数4～7個のシクロアルキル基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

4) R<sub>1</sub>が一般式  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{R}'_1)_n$  で示される基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

5) R<sub>1</sub>が一般式  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{R}'_1)_n$  で示される基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

6) R<sub>1</sub>が一般式  $\text{C}_6\text{H}_2(\text{R}'_1)_n$  で示される基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

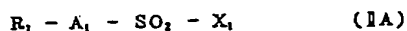
7) 化合物が、1-(1-オクタンスルホニル

アミノ)グアニジン、1-(1-ヘキサンスルホニルアミノ)グアニジンまたは1-(1-デカンスルホニルアミノ)グアニジンである特許請求の範囲第2項記載の化合物。

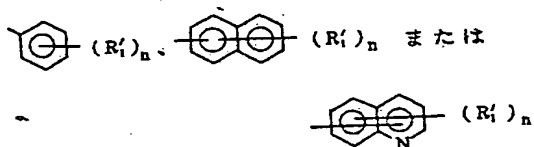
8) 化合物が、1-シクロヘキシルメチルスルホニルアミノグアニジンである特許請求の範囲第3項記載の化合物。

9) 化合物が、1-ベンゼンスルホニルアミノ  
グアニジン、1-(p-クロロベンゼンスルホニ  
ルアミノ)グアニジン、1-(p-ヨードベンゼ  
ンスルホニルアミノ)グアニジン、1-(p-ブ  
ロモベンゼンスルホニルアミノ)グアニジン、1-  
(p-フルオロベンゼンスルホニルアミノ)グ  
アニジン、1-(p-エチルベンゼンスルホニル  
アミノ)グアニジン、1-(p-tert-ブチルベ  
ンゼンスルホニルアミノ)グアニジン、1-(p-  
メトキシベンゼンスルホニルアミノ)グアニジ  
ン、1-(p-フェノキシスルホニルアミノ)グ  
アニジン、1-(m-ニトロベンゼンスルホニル  
アミノ)グアニジン、1-(o-ニトロベンゼ

- 3 -



〔式中、 $A_1$ は単結合、炭素数1～4個のアルキレンまたは炭素数2～4個のアルケニレン基であり、 $R_1$ は炭素数1～12個のアルキル基、炭素数4～7個のシクロアルキル基、または一般式



(式中、R<sub>1</sub>は水素、ハロゲン、ニトロ、フェノキシ、炭素数1～6個のアルキル、炭素数1～4個のアルコキシ、炭素数2～5個のアシルアミノ基であり、nは1～3の整数を表わす。)で示される基であり、X<sub>1</sub>はハロゲン原子を表わす。

ただし、 $-A_1-R_1$ で示される基のうち p-トリル基、p-アセチルアミノフェニル基および p-ニトロフェニル基は除く。]

で示されるスルホニルハライドと、式

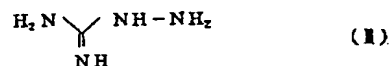
シスルホニルアミノ)グアニジン、1-(オートル  
 エンスルホニルアミノ)グアニジン、1-(2,  
 5-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)グアニ  
 ジン、1-(4-クロロ-3-ニトロベンゼンス  
 ルホニルアミノ)グアニジン、1-(2,4-ジニ  
 トロベンゼンスルホニルアミノ)グアニジン、1  
 -ベンジルスルホニルアミノグアニジン、1-ス  
 チレンスルホニルアミノグアニジン、1-(3-  
 フェニルプロピルスルホニルアミノ)グアニジン  
 または1-(p-ニトロベンジルスルホニルアミ  
 ノ)グアニジンである特許請求の範囲第4項記載  
 の化合物。

10) 化合物が 1 - ( 1 - ナフタレンスルホニルアミノ ) グアニジン、または 1 - ( 2 - ナフタレンスルホニルアミノ ) グアニジンである特許請求の範囲第 5 項記載の化合物。

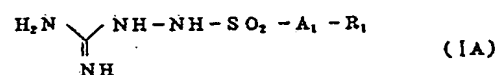
11) 化合物が、1-(8-キノリンスルホニル  
アミノ)グアニジンである特許請求の範囲第6項  
記載の化合物。

## 12) 一般式

- 4 -



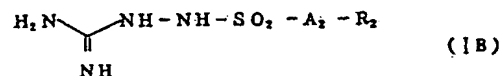
で示されるアミノグアニジンまたはその酸付加塩とを反応させることを特徴とする一般式



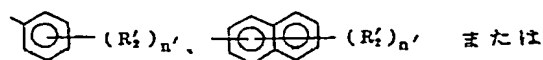
〔式中の記号は前記と同じ意味を表わす。〕

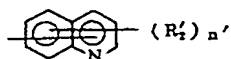
で示される化合物の製造方法。

### 13) 一般式



〔式中、 $A_2$ は単結合、炭素数1～4個のアルキレンまたは炭素数2～4個のアルケニレン基であり、 $R_1$ は炭素数1～12個のアルキル基、炭素数4～7個のシクロアルキル基または一般式





(式中、 $R_2'$ は水素、ハロゲン、ニトロ、フェノキシ、炭素数1～6個のアルキル、炭素数1～4個のアルコキシ、炭素数2～5個のアシルアミノ基であり、 $n'$ は1～3の整数を表わす。)で示される基を表わす。]

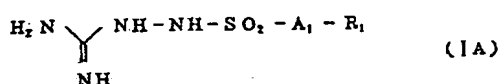
で示される化合物、またはそれらの酸付加塩を有効成分として含有するメイラード反応阻害剤。

### 3. 発明の詳細な説明

#### [産業上の利用分野]

本発明は、医薬として有用なスルホニルアミノグアニジン化合物およびそれらを含有する医薬品に関する。

さらに詳しく言えば、本発明は一般式



-7-

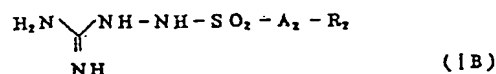
HbA<sub>1c</sub>の化学構造はβ鎖N末端バリンにグルコースがアマドリ(Amadori)転位した型で結合していること[Koenig, R. J., Blobstein, S. H., & Cerami, A., J. Biol. Chem., 252, 2992(1977)]、及びこの反応は非酵素的(nonenzymatic)に起こること[Stevens, V. J., Vlassara, H., Abati, A., & Cerami, A., J. Biol. Chem., 252, 2998(1977)]などが明らかにされたことによつてメイラード反応が生体内で起こっていることが確認された。

メイラード反応は、その初期段階としてまず還元糖とタンパク質のアミノ基がグリコシレーション(glycosylation)を起こし、アマドリ転移生成物を形成することに始まる。これがさらに進行すると架橋重合した化合物[進行したグリコシル化生成物(AGEと略記する。)]という。の溶解度が低下し、プロテアーゼの作用を受けにくくなり、やがて蛍光が発生し、褐色に着色してくる。

AGE生成のメカニズムは種々提唱されているが、例えばブラウンリー(Brownlee)らによる

-9-

[式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。]で示される化合物およびそれらの製造方法、および該化合物を含む、一般式



[式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。]で示される化合物を有効成分として含有するメイラード反応阻害剤に関する。

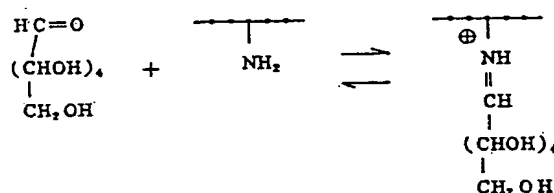
#### [発明の背景]

1912年、メイラード(Maillard)は、アミノ酸と還元糖の混合溶液を加熱すると褐色に着色する現象に注目して報告した[Maillard, L. C., Compt. Rend. Soc. Biol., 72, 599(1912)]。そしてこの反応が生体内でも起こりうることを示唆した。

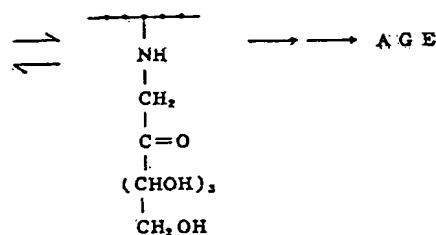
1968年に至り、ラーバー(Rahbar)はヘモグロビンの小成分であるHbA<sub>1c</sub>が糖尿病患者において増加することを報告した[Rahbar, S., Clin. Chim. Acta., 22, 296(1968)]。さらにこの

-8-

と以下の通りである[Brownlee, M. et al., Science, 232, 1629(1986)]。



グルコース                  プロテイン                  シッフ塩基



アマドリ転位生成物

メイラード反応は健康人においても見られる現象であるが、血糖値が上昇する糖尿病患者や、代謝回転の遅いタンパク質部位において顕著に見ら

-10-

れる。例えば、ヘモグロビンでは糖尿病マウスは正常マウスの2.7倍のグリコシル化が起こっており〔Monnier, V. M. et al., the Maillard Reaction in Foods and Nutrition, ACS Symposium Series, 215, 432, Am. Chem. Soc., Washington, D.C. (1983)〕、また血清アルブミンでも糖尿病患者においてはグリコシル化が亢進している〔Guthrow, C. E. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 76, 4258 (1979)〕。さらにグリコシル化した血清タンパク質をマウスに繰り返し12週間にわたって静注すると典型的な糖尿病性腎臓障害が現れること〔Monnier, V. M. et al., Clin. Endocrinol. Metab., 11, 431 (1982)〕が判明している。

眼球レンズのクリスタリンは、いつたん生合成されると全く代謝回転しない特殊なタンパク質である。このクリスタリンにおいてグリコシル化が起こると、立体構造に変化が生じ、分子内SH基に酸基が関与してS-S結合が形成され高分子化することが認められた。ラットの糖尿病性白内障

の場合、グルコースとの結合は正常の10倍にも達し、分子内S-S結合も増加する〔Monnier, V. M. & Cerami, A. Clin. Endocrinol. Metab., 11, 431 (1982)〕。

クリスタリンのグリコシル化に伴って重合、不溶性化、螢光発生と黄色～褐色の着色が起こっており、このような変化は加齢によるレンズの変化とよく符合している〔Chiou, S. H., Chylack, L. T., Jr., Tung, W. H., & Bunn, F., J. Biol. Chem. 256, 5176 (1981)〕。

結合組織に存在するコラーゲン、エラスチンはリジンとヒドロキシリジンに富むタンパク質であり、また代謝回転も遅く、腎糸球体基底膜、皮膚、腱などでグルコースとの結合物の存在が見いだされており〔Monnier, V. M., Stevens, V. I., & Cerami, A., Maillard Reactions in Food, Prog. Food Nutr. Sci. 5, 315, Pergamon Press, London〕、血管壁の硬化にも関連があると考えられている〔Rosenburg, H., Modrak, J. B., Hassing, J. M., Al-Turk, W. A., & Stoha, S. J., Biochem.

-11-

Biophys. Res. Commun., 91, 498 (1979)〕。

また糖尿病性神経疾患の原因として、神経ミエリンタンパク質の非酵素的グリコシル化が考えられる〔Monnier, V. M. et al., Clin. Endocrinol. Metab., 11, 431 (1982)〕。

このように、メイラード反応は糖尿病の種々の合併症だけでなく、加齢(老化)に伴う種々の疾患にも関与しているものと考えられる。

〔従来技術〕

以上のような背景のもとに、最近メイラード反応を阻害する物質の検索が行なわれている。例えば、ブラウンリーらはアミノグアニジンがインビトロ(*in vitro*)において、メイラード反応を阻止すること、さらにアミノグアニジンを糖尿病ラットに投与すると動脈壁におけるAGE (Advanced Glycosylation End products)の生成が抑制されることを示した〔Brownlee, M. et al., Science, 232, 1629 (1986)〕。そしてその作用メカニズムとして求核性ヒドラジン化合物であるアミノグアニジンのアミノ基(グアニジノ

-12-

基に結合した)がアマドリ転位生成物中の活性カルボニル基を封鎖し、アマドリ転位生成物がさらに架橋重合されることを阻止するためであるとしている。

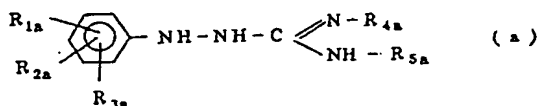
さらに特開昭62-142114号明細書では、アマドリ転位生成物中の活性カルボニル基と反応する活性窒素含有基(グアニジノ基に結合したアミノ基)を有する化合物からなる二次グリコシル化最終産物の生成を抑制する組成物が示唆されており、具体的にはアミノグアニジン、 $\alpha$ -ヒドラジノヒスチジンおよびリジンが開示されている。

〔発明の目的〕

本発明者らは、メイラード反応阻害物質を見出すため、鋭意検討を重ねた結果、上記活性窒素含有基を有さない化合物、すなわち、窒素原子に結合している2個の水素原子の1つが他基(すなわち-SO<sub>2</sub>-A-R基)で置換された化合物でもメイラード反応を阻害することを見出し本発明を完成した。

本発明化合物の構造類似化合物としては、英国

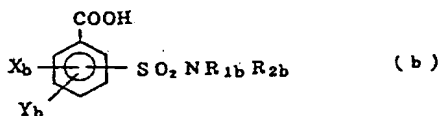
特許 1259568 号明細書に一般式



〔式中、 $R_{1a}$  はニトロ基、アルキル、アルコキシ、アルキルチオまたはハロアルキルを表わし、 $R_{2a}$  および  $R_{3a}$  は同じか異なつていてもよく水素原子、ハロゲン、水酸基、アルキル、アルコキシのいずれかを表わし、 $R_{4a}$  および  $R_{5a}$  は同じか異なつていてもよく、水素原子、炭素数 3 個以上のアルキルのいずれかを表わす。〕

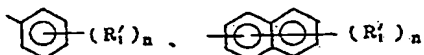
で示される化合物が降圧剤として有用である旨開示されているが、本発明化合物のように  $-\text{SO}_2-$   $\text{A}_1-\text{R}_1$  基および  $-\text{SO}_2-\text{A}_2-\text{R}_2$  基で置換された化合物は全く記載されていない。

また、特開昭 56-096376 号明細書には、一般式



-15-

〔式中、 $\text{A}_1$  は単結合、炭素数 1~4 個のアルキレンまたは炭素数 2~4 個のアルケニレン基であり、 $\text{R}_1$  は炭素数 1~12 個のアルキル基、炭素数 4~7 個のシクロアルキル基、または一般式



〔式中、 $\text{R}'_1$  は水素、ハロゲン、ニトロ、フェノキシ、炭素数 1~6 個のアルキル、炭素数 1~4 個のアルコキシ、炭素数 2~5 個のアシルアミノ基であり、 $n$  は 1~3 の整数を表わす。〕で示される基を表わす。

ただし、 $-\text{A}_1-\text{R}_1$  で示される基のうち  $p$ -トリル基、 $p$ -アセチルアミノフェニル基および  $p$ -ニトロフェニル基は除く。〕

で示される新規な化合物およびそれらの酸付加塩、およびそれらの製造方法に関する。

-17-

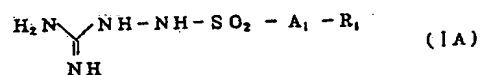
〔式中、 $\text{X}_b$  および  $\text{Y}_b$  は、それぞれ、例えば水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはニトロ基のいずれかであり、 $\text{R}_{1b}$  は、例えば水素原子、 $\text{R}_{2b}$  は、例えばグアニジノ基を表わす。〕

で示される化合物が、抗ウイルス剤として有用である旨開示されており、これと用途の同じ類似化合物が、特開昭 56-096377 号、特開昭 57-075782 号および特開昭 57-075781 号にも記載されている。

しかし、これらは皆ベンゼン環の置換基としてカルボン酸またはそのエステルを必須としており、本発明化合物はこれらの基を全く含まないものである。さらに、抗ウイルス作用は本発明化合物のもつメイラード反応阻害作用を示唆するものではない。

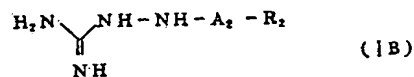
〔発明の構成〕

本発明は、一般式

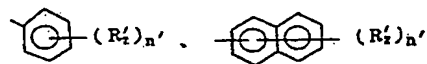


-16-

さらに本発明は、一般式



〔式中、 $\text{A}_2$  は単結合、炭素数 1~4 個のアルキレンまたは炭素数 2~4 個のアルケニレン基であり、 $\text{R}_2$  は炭素数 1~12 個のアルキル基、炭素数 4~7 個のシクロアルキル基、または一般式



〔式中、 $\text{R}'_2$  は水素、ハロゲン、ニトロ、フェノキシ、炭素数 1~6 個のアルキル、炭素数 1~4 個のアルコキシ、炭素数 2~5 個のアシルアミノ基であり、 $n'$  は 1~3 の整数を表わす。〕で示される基を表わす。〕

で示される化合物およびそれらの酸付加塩を有効

-18-



成分として含有するメイラード反応阻害剤である新規な用途に関するものである。

一般式(IA)で除外した、 $-A_1-R_1$ で示される基がp-トリル基、p-アセチルアミノ基およびp-ニトロ<sup>フェニル</sup>基である化合物はそれぞれJ. Amer. Chem. Soc., 75, 4053(1953)、Acta. Chem. Scand., 6, 195(1952)及びJ. Amer. Chem. Soc., 71, 3005(1949)に記載されているが、これらの薬理的作用については全く知られていない。

一般式(IA)および(IB)中、 $A_1$ および $A_2$ が表わす炭素数1~4個のアルキレン基としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびそれらの異性体が挙げられ、また炭素数2~4個のアルケニレン基としては、ビニレン、プロピレン、ブチレン基およびそれらの異性体が挙げられ、好ましい $A_1$ および $A_2$ としては単結合、メチレン基が挙げられ、特に好ましい基は単結合である。

一般式(IA)および(IB)中、 $R_1$ および $R_2$ が表

-19-





フトキシ基およびそれらの異性体が挙げられ、また炭素数2~5個のアシルアミノ基としては、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、ペンチリルアミノ基およびそれらの異性体が挙げられる。

$R_1$ および $R_2$ で示される基は、いずれも好ましいが、特に好ましいものとしてハロゲン原子、ニトロ基および水素原子が挙げられる。

また $R_1$ および $R_2$ はそれぞれの環の任意の炭素原子に結合することができる。

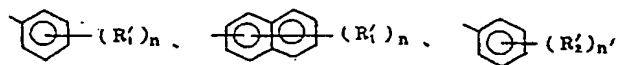
なお前述したアルキル、アルキレン、アルコキシ、アシルアミノ基は直鎖および分枝鎖のものを指すが、特に好ましいのは直鎖のものである。


一般式(IA)および(IB)で示される化合物のうち好ましいものは、一般式(IA)および(IB)中の $A_1$ および $A_2$ が単結合であり、 $R_1$ および $R_2$

が、一般式  ( $R_1'$ )<sub>n</sub>、 ( $R_1'$ )<sub>n</sub>、  
 ( $R_2'$ )<sub>n'</sub> および  ( $R_2'$ )<sub>n'</sub> であり、

-21-


わす炭素数1~12個のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル基およびそれらの異性体が挙げられ、また炭素数4~7個のシクロアルキル基としては、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル基およびそれらの異性体が挙げられ好ましい $R_1$ および $R_2$ は一般式



および  ( $R_2'$ )<sub>n'</sub> で示される基である。

一般式(IA)および(IB)中、 $R_1$ および $R_2$ が表わす基中、 $R_1'$ および $R_2'$ で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子が挙げられ、また炭素数1~6個のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル基およびそれらの異性体が挙げられ、また炭素数1~4個のアルコキシ基としてはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、

-20-

式中の $R_1'$ および $R_2'$ 基が、(1)-H、(2)-F、(3)-Cl、(4)-Br、(5)-I、(6)-NO<sub>2</sub>、(7)-O-、(8)-CH<sub>3</sub>、(9)-Et、(10)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、(11)-OCH<sub>3</sub>または(12)-NHCOCH<sub>3</sub>基である化合物およびそれらの酸付加塩である。

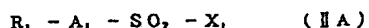
一般式(IA)および(IB)で示される化合物は、所望により公知の方法で酸付加塩に変換される。酸付加塩は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。酸付加塩は、一般式(IA)および(IB)で示される化合物を公知の方法、例えば適当な溶媒中で所望の酸と理論量ずつ反応させることにより得られる。

[本発明化合物の製造方法]

-22-

本発明は、化合物自体およびその塩付加塩のみにかかるものではなく、これらの化合物の製造方法をも包含する。

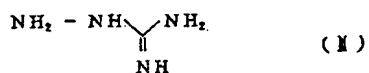
一般式 (IA) および (IB) で示される本発明化合物は、それぞれ一般式



または



[式中、 $X_1$  および  $X_2$  はそれぞれハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物と、式



で示されるアミノグアニジンまたはその塩を反応させることにより製造される。

かかる反応は、水または有機溶媒（メタノール、エタノール等の低級アルカノール等）中、式 (II) で示されるアミノグアニジンと一般式 (II) のスルホニルハライドをアルカリ（炭酸ナトリウム、炭

酸水素ナトリウム等）の水溶液の存在下、室温から 80℃ で反応させることにより行なわれる。

一般式 (IA)、(IB) および (II) で示される化合物は公知の化合物<sup>（特許文献）</sup>または公知の方法によつて得ることができる。

反応生成物は、通常の精製手段、例えば常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィ、薄層クロマトグラフィ、あるいは、カラムクロマトグラフィまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なつてもよいし、いくつかの反応終了後行なつてもよい。

#### [効果]

一般式 (IA) および (IB) で示される本発明化合物、およびその塩付加塩は、メイラード反応を阻害するので、種々の糖尿病合併症、例えば冠動脈性心疾患、末梢循環障害、脳血管障害、糖尿病性神経症、腎症、動脈硬化、調節硬化症、白内障および網膜症、また老化により引き起こされる疾患、

-23-

-24-

例えばアテローム性動脈硬化症、老人性白内障および癌の治療および/または予防に有用である。

本発明化合物のメイラード反応阻害作用は以下に述べるスクリーニング系により確認された。

#### (1) 実験方法

試験管内におけるメイラード反応を抑制する本発明薬剤の効果を測定するため、以下の条件で反応を行なつた。

100 $\mu$ g/ml 牛血清アルブミン、400mM グルコース、6mM 試験薬剤を pH 7.38 の 0.5M リン酸塩緩衝液に溶解し、37℃ で 1 週間培養した。

培養後、培養液を同リン酸塩緩衝液にて 100 倍希釈し、励起波長 360nm、蛍光波長 450nm で蛍光測定した。

阻害率 (%) は以下の式により算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = \frac{\Delta I - \{ \Delta I_1 - (\Delta I_1 + \Delta I_2 + \Delta I_3) \}}{\Delta I}$$

$\Delta I_1$  : 本発明化合物の蛍光、

$\Delta I_2$  : (本発明化合物 + グルコース) の蛍光、

$\Delta I_3$  : (本発明化合物 + 牛血清アルブミン) の蛍光、


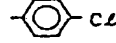
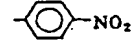
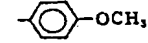
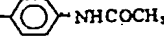
$\Delta I_4$  : (本発明化合物 + 牛血清アルブミン + グルコース) の蛍光、

$\Delta I$  : (牛血清アルブミン + グルコース) の蛍光。

#### (2) 結果

結果を表 1 に示す。

表 1

実施例番号	$-A_1 - R_1$ または $-A_2 - R_2$	名 称	阻害率 (6mM)
1-4		1-ベンゼンスルホニルアミノグアニジン	60.0
1-5		1-(p-クロロベンゼンスルホニルアミノ)グアニジン	66.7
1-6		1-(p-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)グアニジン	60.0
1-13		1-(p-メトキシベンゼンスルホニルアミノ)グアニジン	33.3
1-15		1-(p-アセチルアミドベンゼンスルホニルアミノ)グアニジン	33.3

-25-

-26-

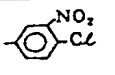
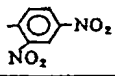
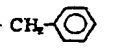
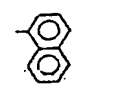
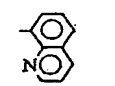
実施例 番 号	-A <sub>1</sub> -R <sub>1</sub> また は -A <sub>2</sub> -R <sub>2</sub>	名 称	阻害率 (6 mM)
1-20		1-(4-クロロ-3- ニトロベンゼンスルホニ ルアミノ)グアニジン	533
1-21		1-(2,4-ジニトロベ ンゼンスルホニルアミノ) グアニジン	933
1-22		1-(ベンジルスルホニ ルアミノ)グアニジン	267
1-26		1-ナフトレンスルホニ ルアミノグアニジン	333
1-28		1-(8-キノリシスル ホニルアミノ)グアニジ ン	6.7

表1から、すべての本発明化合物及びその酸付加塩はメイラード反応阻害作用を有することが理解される。

#### 〔毒性〕

本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、

-27-

上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従つて、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グルコン酸カルシウムのような崩壊剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよいし、また2以上の層で被膜してもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。こ

-29-

医薬品として十分安全に使用でき、特にヒトにおけるメイラード反応に起因する疾患の治療および/または予防に有用であることが確認された。

#### 〔投与量〕

一般式(IA)および(IB)で示される本発明化合物およびその酸付加塩を上記の目的で用いるには、通常全身のあるいは局部的に、経口または非経口で投与される。投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常成人ひとり当たり、1回につき1mg~1000mgの範囲で1日1回から数回経口投与されるか、あるいは成人ひとり当たり、1回につき0.1mg~100mgの範囲で1日1回から数回非経口投与(好ましくは静脈内投与)される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を超えて必要な場合もある。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以

-28-

の組成物は不活性な希釈剤以外に緩衝剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸を含有してもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2868691号及び同第3095355号明細書に詳しく記載されている。

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのような

-30-

アルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤をきんでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す所過、殺菌剤の配合または照射によつて無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方される外用液剤、飲コウのような塗布剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのベツサリー等が含まれる。

#### [実施例]

本発明化合物およびその製造法と以下の実施例により詳述するが、もちろんこれにより本発明が限定されるものではない。

なお、実施例中の「TLC」および「IR」は、おのおの「薄層クロマトグラフィ」および「赤外吸

収スペクトル」を意味す。

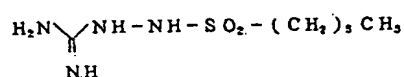
クロマトグラフィによる分離の箇所に記載されている溶媒の割合は体積比を意味し、カッコ内の溶媒は使用された展開溶媒または溶出溶媒を示している。

ただし、特別な記載のない場合には、「TLC」の展開溶媒とその体積比は酢酸エチル：酢酸：水＝3：1：1を示している。

同じく、特別の記載がない場合には、赤外吸収スペクトルはKBr錠剤法で測定している。

#### 実施例1

##### 1-ヘキサンスルホニルアミドグアニジン



水（10 ml）に溶かしたアミノグアニジン・硫酸塩（2.50g）に飽和炭酸水素ナトリウム溶液（50 ml）を加えて、60℃にて30分間撹拌した。

この反応溶液に、同温度で1-ヘキサンスルホニルクロライド（2.12g）およびエタノール（10

-31-

-32-

ml）を続けて加え、60℃にて3時間撹拌した。

反応混合液にエタノール（約150 ml）を加え、加熱還流した後、不溶物をろ過により除去し、得られたろ液を減圧濃縮した。

さらにエタノール（約250 ml）を加え、溶液が約100 mlになるまで濃縮し、得られた濃縮液を結晶化させた。析出した結晶をろ取して、次の物性値を有する標題化合物983mg（白色固体）を得た。

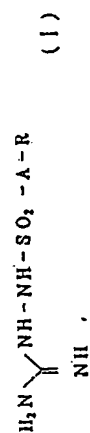
TLC: Rf 0.47（酢酸エチル：酢酸：水＝3：1：1）；




IR:  $\nu$  3560、3525、2960、2930、2850、1620、1460、1245、1175、1050、790、720、605、530 $\text{cm}^{-1}$ 。





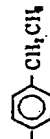
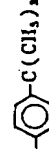
#### 実施例1(a)～1(x)

実施例1と同様の操作を行なつて、次表Ⅱに示す物性値を有する本発明化合物を得た。

## 実施例



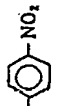



実施例番号	-A-R	名称	生成物の形状	TLC	IR
1-1	$-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	1-オクタンスルホニルアミノグアニジン	白色粉末	Rf 0.75	$\nu$ 3550~3450, 2925, 1190, 1170, 1080, 610 $\text{cm}^{-1}$
1-2	$-(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	1-デカンスルホニルアミノグアニジン	白色固体	Rf 0.53	$\nu$ 3430, 2925, 2850, 1445, 1420, 1175, 1060, 990, 610, 525 $\text{cm}^{-1}$
1-3	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	1-ベンゼンメチルスルホニルアミノグアニジン	白色結晶	Rf 0.45	$\nu$ 3525, 2900, 2825, 1190, 1040, 600 $\text{cm}^{-1}$
1-4		1-フェニルスルホニルアミノグアニジン	白色結晶	Rf 0.51	$\nu$ 1435, 1230, 1180, 1125, 1040, 1010, 750, 730, 680, 620, 560 $\text{cm}^{-1}$
1-5		1-(4-クロロフェニル)スルホニルアミノグアニジン	白色粉末	Rf 0.47	$\nu$ 1470, 1210, 1180, 1120, 1080, 1030, 1000, 820, 750, 650, 560, 480 $\text{cm}^{-1}$
1-6		1-(4-ニトロフェニル)スルホニルアミノグアニジン	淡黄色粉末	Rf 0.48	$\nu$ 1620, 1520, 1360, 1210, 1170, 1120, 1030, 1000, 850, 750, 650, 560 $\text{cm}^{-1}$

実施例番号	-A-R	名 称	生成物の形状	TLC	I R
1-7		1-(p-イオドベンゼン)スルホニルアミン	白色粉末	Rf 0.68 (酢酸エチル:ヘキサン:酢酸:水 = 3:1:1:1)	$\nu$ 3500~3400, 1380, 1230, 1180, 820, 740, 640, 560 $\text{cm}^{-1}$
1-8		1-(p-ブロモベンゼン)スルホニルアミン	白色固体	Rf 0.49	$\nu$ 3620~3150, 1580, 1470, 1390, 1205, 1185, 1125, 1100, 1065, 1045, 1005, 845, 825, 750, 710, 645, 630, 575 $\text{cm}^{-1}$
1-9		1-(p-フルオロベンゼン)スルホニルアミン	白色結晶	Rf 0.6	$\nu$ 1590, 1490, 1220, 1190~1180, 1130, 1040, 820 $\text{cm}^{-1}$
1-10		1-(p-トルエン)スルホニルアミン	白色粉末	Rf 0.45	$\nu$ 3500~3350, 1210, 1180, 1120, 1040, 1010, 810, 680, 570 $\text{cm}^{-1}$
1-11		1-(p-エチルベンゼン)スルホニルアミン	白色結晶	Rf 0.74 (酢酸エチル:ヘキサン:酢酸:水 = 3:1:1:1)	$\nu$ 2950, 1225, 1170, 1120, 1040, 820, 670 $\text{cm}^{-1}$
1-12		1-(p-tert-ブチルベンゼン)スルホニルアミン	白色結晶	Rf 0.58	$\nu$ 3500~3450, 1230, 1170, 1035, 650 $\text{cm}^{-1}$

実施例番号	-A-R	名 称	生成物の形状	TLC	I R
1-13		1-(p-メトキシ ベンゼンスルホニル アミノ)グアニジン	白色結晶	Rf 0.66	$\nu$ 1590, 1490, 1250, 1230, 1170, 1125, 1040, 1020, 820, 680, 580, 560 $\text{cm}^{-1}$
1-14		1-(p-フェノキ シベンゼンスルホニ ルアミノ)グアニジ ン	白色固体	Rf 0.54	$\nu$ 1590, 1490, 1260, 1240, 1185, 1135, 1050, 1010, 870, 840, 790, 755, 695, 620, 560 $\text{cm}^{-1}$
1-15		1-(p-アセチル アミノベンゼンスル ホニルアミノ)グア ニジン	白色粉末	Rf 0.27	$\nu$ 1650, 1590, 1180, 1115, 1030, 1000, 820, 720, 635, 560 $\text{cm}^{-1}$
1-16		1-(m-ニトロベ ンゼンスルホニルア ミノ)グアニジン	淡桃色結晶	Rf 0.55	$\nu$ 1510, 1335, 1230, 1180, 1060, 1030, 650, 610 $\text{cm}^{-1}$
1-17		1-(o-ニトロベ ンゼンスルホニルア ミノ)グアニジン	淡黄色結晶	Rf 0.63	$\nu$ 1525, 1340, 1235, 1200, 1120, 1070, 1020, 850, 780, 730, 650, 610 $\text{cm}^{-1}$
1-18		1-(o-トルエン スルホニルアミノ) グアニジン	白色固体	Rf 0.47	$\nu$ 3660, 3480, 1620, 1450, 1200, 1190, 1140, 1095, 1025, 805, 755, 700, 620, 570 $\text{cm}^{-1}$

実施例番号	-A-R	名 称	生成物の形状	TLC	IR
1-19		1-(2,5-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)グアニジン	白色固体	Rf 0.54	$\nu$ 3480, 1655, 1440, 1370, 1240, 1200, 1145, 1110, 1090, 1075, 1020, 895, 810, 685, 620, 535, 515 $\text{cm}^{-1}$
1-20		1-(4-クロロ-3-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)グアニジン	淡褐色固体	Rf 0.50	$\nu$ 3080, 1600, 1570, 1530, 1460, 1340, 1295, 1270, 1235, 1195, 1135, 1110, 1040, 890, 840, 785, 760, 665, 600, 575, 555 $\text{cm}^{-1}$
1-21		1-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニルアミノ)グアニジン	黄色粉末	Rf 0.62	$\nu$ 1590, 1510, 1345, 1230, 1100, 1060, 1020, 820, 740, 630, 545 $\text{cm}^{-1}$
1-22		1-ベンジルスルホニルアミノグアニジン	白色結晶	Rf 0.58	$\nu$ 1480, 1435, 1400, 1210, 1190, 1130, 1050, 780, 680, 620, 570, 510 $\text{cm}^{-1}$
1-23		1-スチレンスルホニルアミノグアニジン	白色結晶	Rf 0.75	$\nu$ 1670, 1620, 1430, 1130, 1210, 1165, 1050, 950, 860, 810, 730, 680, 630, 550 $\text{cm}^{-1}$
1-24		1-(3-フェニルプロピルスルホニルアミノ)グアニジン	白色粉末	Rf 0.65	$\nu$ 3550, 1610, 1190, 1180, 1050 $\text{cm}^{-1}$



実施例番号	-A-R	名 称	生成物の形状	TLC	IR
1-25	$\text{-CH}_2\text{-}$ 	1-(p-ニトロベンジル)スルホニルアミン	白色粉末	Rf 0.66	$\nu$ 3550~3450, 3400~3350, 1520, 1345, 1220, 1190, 1050 $\text{cm}^{-1}$
1-26		1-ナフトレンスルホニルアミン	白色粉末	Rf 0.50	$\nu$ 1190, 1050, 790, 760, 680, 610, 510 $\text{cm}^{-1}$
1-27		2-ナフトレンスルホニルアミン	淡褐色結晶	Rf 0.55	$\nu$ 1230, 1180, 1090, 1030, 810, 730, 670, 550 $\text{cm}^{-1}$
1-28		1-(8-キノリン)スルホニルアミン	淡褐色粉末	Rf 0.21	$\nu$ 1610, 1480, 1340, 1190, 1045, 820, 780, 670, 610 $\text{cm}^{-1}$

製剤例

以下の各成分を常法により混合した後打錠して一錠中に50mgの活性成分を有する錠剤100錠を得た。

- 。1-ヘキサンスルホニルアミノグアニジン  
.. 5 g
- 。繊維素グルコン酸カルシウム(崩壊剤)  
.. 0.2 g
- 。ステアリン酸マグネシウム(潤滑剤)  
... 0.1 g
- 。微細晶セルロース  
... 4.7 g

特許出願人 小野薬品工業株式会社

代理人弁理士 大 塚 邦 久